

DEUTSCHES PATENTAMT



AUSLEGESCHRIFT 1 056 139

F 19937 IVb/12 q

ANMELDETAG: 31. MÄRZ 1956

BEKANNTMACHUNG

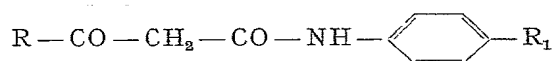
DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 30. APRIL 1959

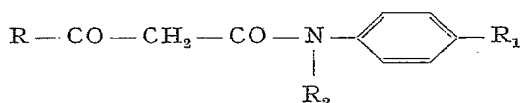
1

Gegenstand des Patents 963 776 ist ein Verfahren zur Herstellung von antiphlogistisch wirksamen α -Amino- β -oxy-carbonsäureaniliden, bei dem man Verbindungen der allgemeinen Formel



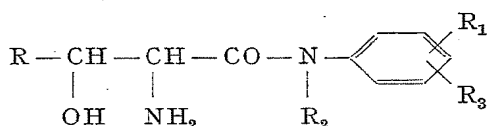
worin R einen Alkylrest mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest und R_1 Wasserstoff oder einen niederen Alkyloxyrest bedeutet, in an sich bekannter Weise mit salpetriger Säure in ihre Nitrosierungsprodukte überführt, die Isonitrosogruppe und die Ketogruppe nach bekannten Methoden nacheinander oder gleichzeitig reduziert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls mit organischen oder anorganischen Säuren in Salze überführt.

Gegenstand des Patents 1021860 ist die weitere Ausgestaltung des Verfahrens zur Herstellung von antiphlogistisch wirksamen α -Amino- β -oxy-carbonsäureaniliden gemäß Patent 963 776, bei dem man als Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel



verwendet, worin R einen Alkylrest mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, R_1 Wasserstoff oder einen niederen Alkyloxyrest und R_2 einen Alkylrest mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

In weiterer Ausgestaltung der Verfahren gemäß Patent 963 776 und seinem vorstehend genannten Zusatzpatent wurde nun gefunden, daß auch Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R eine Alkylgruppe, R_1 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxyl-, Acyloxy- oder Alkylgruppe, R_2 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe und R_3 Halogen, eine Hydroxyl-, Acyloxy- oder Alkylgruppe bedeutet, wobei die aliphatischen Reste höchstens 4 Kohlenstoffatome enthalten, neben antiphlogistischen Eigenschaften eine außerordentlich gute analgetische Wirksamkeit bei relativ geringer Toxizität aufweisen und daß man derartige Verbindungen mit guter Ausbeute erhält, wenn man in

Verfahren zur Herstellung von α -Amino- β -oxy-carbonsäureaniliden

Zusatz zum Patent 963 776

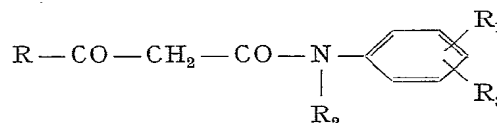
5

Anmelder:

Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft
vormals Meister Lucius & Brüning,
Frankfurt/M., Brüningstr. 45

Dr. Gustav Ehrhart, Bad Soden (Taunus),
und Heinrich Ott, Eppstein (Taunus),
sind als Erfinder genannt worden

2

 α -Stellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

worin R, R_1 , R_2 und R_3 die bereits erwähnte Bedeutung besitzen, eine Isonitrosogruppe mit Hilfe von salpetriger Säure oder eine Arylazogruppe in üblicher Weise einführt und in den erhaltenen α -Isonitroso- bzw. α -Arylazo- β -keto-carbonsäureaniliden die Isonitroso- bzw. Arylazogruppe und die Ketogruppe reduziert.

Als Ausgangsstoffe kommen für das Verfahren gemäß der Erfindung Verbindungen der oben angegebenen Formel in Frage, wobei R, R_1 , R_2 und R_3 die erwähnte Bedeutung besitzen. Dabei können R_1 und R_3 sowohl gleiche als auch untereinander verschiedene Reste, jedoch nicht gleichzeitig Wasserstoff, bedeuten; insbesondere sind Verbindungen der angegebenen Formel geeignet, in denen R eine Methylgruppe bedeutet.

Beispielsweise seien folgende Verbindungen genannt: Acetessigsäure-4-chloranilid, Acetessigsäure-2-chloranilid, Acetessigsäure-3-chloranilid, Acetessigsäure-4-fluoranilid, Acetessigsäure-3-fluoranilid, Acetessigsäure-2-fluoranilid, Acetessigsäure-4-bromanilid, Acetessigsäure-2,4-dichloranilid, Acetessigsäure-3,4-dichloranilid, Acetessigsäure-toluidid-(4), Acetessigsäure-toluidid-(3), Acetessigsäure-toluidid-(2), Acetessigsäure-xyloidid-(2,4), Acetessig-

909 503/435

äure-xylylid-(3,4), Acetessigsäure-(4-isopropylanilid), Acetessigsäure-(3-äthylanilid), Acetessigsäure-(4-oxyanilid), Acetessigsäure-(4-acetoxylanilid), Acetessigsäure-2-propionoxylanilid), Acetessigsäure-(3-butyroxylanilid), Acetessigsäure-(4-benzoyloxylanilid), Acetessigsäure-2,4-dioxylanilid, Acetessigsäure-(3,4-diacetoxylanilid), Acetessigsäure-(4-phenylacetoxylanilid), Acetessigsäure-4-chlor-2-methylanilid), Acetessigsäure-(4-chlor-2-acetyxylanilid), Acetessigsäure-(4-acetoxy-2-methylanilid), Acetessigsäure-(4-isopropyl-2-chloranilid).

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen können in bekannter Weise hergestellt werden, beispielsweise aus den entsprechenden Aminoverbindungen und Diketen.

Die Überführung der Ausgangsstoffe in die α -Isonitrosoverbindungen kann durch Nitrosierung der α -ständigen Kohlenstoffatome in bekannter Weise vorgenommen werden. Vorteilhaft löst man das β -Keto-carbonsäureanilid in Eisessig und führt die Nitrosierung durch Zugabe einer konzentrierten wäßrigen Lösung von Natriumnitrit durch. Man kann auch das β -Keto-carbonsäureanilid in einem organischen Lösungsmittel lösen und die Nitrosierung durch Zugabe von Natriumnitrit und Mineralsäuren vornehmen. Als organische Lösungsmittel kommen beispielsweise niedere aliphatische Alkohole, insbesondere Methanol, in Frage. Als Mineralsäuren werden vorzugsweise Schwefelsäure oder Salzsäure verwendet.

Die Überführung der als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen in α -Arylazoverbindungen wird zweckmäßig durch Umsetzung mit einem Aryl-diazoniumsalz in üblicher Weise vorgenommen. Die für die Umsetzung erforderliche Lösung des Aryl-diazoniumsalzes kann man beispielsweise aus einem aromatischen Amin, beispielsweise Anilin, mit Hilfe von Natriumnitrit in bekannter Weise herstellen. Die erhaltene Lösung wird zu einer Lösung des als Ausgangsstoff verwendeten β -Keto-carbonsäureanilids getropft, die vorteilhaft, beispielsweise mit Natriumacetat, abgestumpft ist. Als Lösungsmittel verwendet man vorteilhaft ein Gemisch aus Wasser und niedrigmolekularen aliphatischen Alkoholen. Die gebildete α -Arylazoverbindung fällt im allgemeinen während der kurz nach Beendigung des Zutropfens aus und kann nach vollständiger Abscheidung durch Absaugen aus der Lösung in fast quantitativer Ausbeute so rein erhalten werden, daß sie in den meisten Fällen unmittelbar in nachstehender Weise verarbeitet werden kann.

Die Reduktion der α -ständigen Isonitroso- bzw. Arylazogruppe kann nach dem Verfahren gemäß der Erfindung gleichzeitig mit der Reduktion der Ketogruppe in einem Arbeitsgang durchgeführt werden. Die Reduktion kann beispielsweise katalytisch mit Hilfe von Metallen der VIII. Gruppe des Periodensystems, vorzugsweise mit Nickelkatalysatoren, vorgenommen werden. Beispielsweise können auch Edelmetalle oder Raney-Katalysatoren verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen organische Lösungsmittel, vorzugsweise niedere aliphatische Alkohole, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser, in Frage. Man arbeitet zweckmäßig bei Zimmer-temperatur oder bei mäßig erhöhten Temperaturen, vorzugsweise zwischen 50 und 100°C. Weiterhin kann man auch mit naszierendem Wasserstoff, beispielsweise aus Natrium- oder Aluminiumamalgam und Alkohol reduzieren. Nach Entfernung des Katalysators erhält man direkt das gewünschte α -Amino- β -oxycarbonsäureanilid.

Das bei der reduzierenden Spaltung der α -Arylazoverbindung anfallende aromatische Amin kann nach Umlängen der filtrierten Lösung nach der Reduktion quantitativ zurückerhalten und für weitere Umsetzungen verwendet werden. Man kann beispielsweise in der Weise

arbeiten, daß man den nach Entfernung des organischen Lösungsmittels zurückbleibenden Rückstand mehrmals unter Zugabe einer geringen Menge Wasser eindampft, wobei sich das wasserdampf- flüchtige aromatische Amin in der Vorlage sammelt und in bekannter Weise gewonnen werden kann. Eine andere Möglichkeit zur Abtrennung des aromatischenamins besteht in der Behandlung mit geeigneten Lösungsmitteln, in denen das aromatische Amin leichter löslich ist als das gewünschte Verfahrensprodukt, beispielsweise mit Äther.

Eine ebenfalls vorteilhafte Ausführungsform des Verfahrens zur Überführung der als Zwischenprodukte erhaltenen α -Isonitroso- bzw. α -Arylazo- β -keto-carbonsäureanilide in die gewünschten α -Amino- β -oxy-carbonsäureanilide besteht in der nachstehend beschriebenen Arbeitsweise, die mit guten Ausbeuten durchführbar ist. Man behandelt dabei zunächst die α -Isonitroso- bzw. die α -Arylazoverbindungen mit reduzierenden Mitteln in der Weise, daß nur die α -Isonitroso- bzw. die α -Arylazogruppe in die Aminogruppe umgewandelt wird. Als Reduktionsmittel kommen beispielsweise in Frage: naszierender Wasserstoff, der beispielsweise aus unedlen Metallen, wie Zink, Eisen oder Zinn, in Gegenwart von verdünnten Säuren, gewonnen werden kann. Ebenso können beispielsweise auch Natriumhydrosulfit oder Zinnchlorür als Reduktionsmittel dienen.

Die Reduktion der Ketogruppe in den α -Amino- β -ketoverbindungen zur sekundären Alkoholgruppe wird anschließend in einer besonderen Reaktion durchgeführt. Dabei wird die α -ständige Aminogruppe zweckmäßig intermediär durch Acylierung geschützt. Als acylierende Mittel kommen Säurederivate, beispielsweise Säurehalogenide und Säureanhydride, z. B. Acetylchlorid, Propionylchlorid, Benzoylchlorid, Phenylessigsäurechlorid bzw. die entsprechenden Säureanhydride, insbesondere Essigsäureanhydrid und Phenylessigsäurechlorid, in Frage. Es ist bei dieser Arbeitsweise nicht erforderlich, die intermediär entstehenden α -Aminoverbindungen zu isolieren. Falls man die Reduktion nicht in Gegenwart des Acylierungsmittels durchführt, kann man dieses auch unmittelbar nach Beendigung der Reduktion der α -Isonitroso- bzw. der α -Arylazogruppe zugeben. Im Falle der Verwendung von naszierendem Wasserstoff, der aus unedlen Metallen mit Hilfe von Säuren in Freiheit gesetzt wurde, als Reduktionsmittel, ist es angebracht, die Lösung vor Zugabe des Acylierungsmittels mit Natriumacetat abzustumpfen. Das bei der Spaltung der α -Arylazoverbindungen anfallende aromatische Amin wird unter diesen Reaktionsbedingungen erwartungsgemäß ebenfalls acyliert. Dieses Acylierungsprodukt ist im allgemeinen leichter löslich als das gewünschte Verfahrensprodukt und wird durch fraktionierte Kristallisation von diesem getrennt.

Die Reduktion der Ketogruppe kann beispielsweise mittels Natrium- oder Aluminiumamalgam in Gegenwart von Alkoholen durchgeführt werden. Man kann auch mit Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid sowie elektrolytisch arbeiten. Mit besonderem Erfolg ist eine katalytische Hydrierung durchführbar, wobei beispielsweise Katalysatoren der VIII. Gruppe des Periodensystems, vorzugsweise Nickelkatalysatoren, verwendet werden können; mit Vorteil lassen sich auch die Raney-Katalysatoren einsetzen. Als Lösungsmittel können organische Lösungsmittel, vorzugsweise niedere aliphatische Alkohole, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser, verwendet werden. Man arbeitet zweckmäßig bei Zimmertemperatur oder mäßig erhöhten Temperaturen, vorzugsweise zwischen 50 und 100°C.

Die Abspaltung der Acylgruppe in den erhaltenen α -Acylamino- β -oxy-carbonsäureaniliden kann nach üb-

lichen Methoden, beispielsweise durch Verseifen mit verdünnten Mineralsäuren, vorzugsweise mit Halogenwasserstoffsäuren, insbesondere mit Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, erfolgen.

Man kann nach der zuletzt beschriebenen Methode auch ohne Isolierung der α -Isonitroso- bzw. der α -Arylazo- β -keto-carbonsäureamide arbeiten, indem man das erhaltene Reaktionsgemisch direkt reduziert. Durch Zugabe des Acylierungsmittels nach beendeter Reduktion wird in diesem Falle sofort das α -Acylamino- β -keto-carbonsäureanilid erhalten.

Die erhaltenen Verbindungen lassen sich durch Umsetzung mit anorganischen und organischen Säuren in die entsprechenden Salze überführen. Als anorganische Säuren kommen beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Amidosulfonsäure, in Betracht.

Als organische Säuren seien beispielsweise genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Oxäthansulfonsäure, Acetursäure, Äthylendiamintetraessigsäure, Benzoesäure und Salicylsäure sowie deren Derivate oder Phenyl dimethylpyrazolonmethylaminomethansulfonsäure.

Die nach dem Verfahren gemäß der Erfindung erhaltenen Verbindungen stellen wertvolle Heilmittel dar, von denen sich viele bei geringer Toxizität durch besonders gute analgetische sowie durch antiphlogistische und antipyretische Wirksamkeit auszeichnen und außerdem eine sedative Komponente enthalten.

Beispiel 1

106 g Acetessigsäure-(p-chloranilid), hergestellt aus p-Chloranilin und Diketen, werden mit 530 ccm Eisessig übergossen und bei 40° C mit einer konzentriert wäßrigen Lösung von 37,5 g Natriumnitrit nitrosiert. Die auskristallisierte α -Isonitrosoverbindung wird abgesaugt und mit Eisessig und Wasser gewaschen. Sie hat einen Schmelzpunkt von 177 bis 178° C.

50 g dieser Verbindung werden in 500 ccm 85%igem Methanol in Gegenwart eines Nickelkatalysators auf Kieselgur bei 95° C hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge Wasserstoff wird filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der hinterbleibende helle Sirup kristallisiert nach einiger Zeit. Das α -Amino- β -oxybuttersäure-(p-chloranilid) zeigt nach Umkristallisieren aus Wasser den Schmelzpunkt 126 bis 127° C. Ausbeute 26 g.

Beispiel 2

205 g Acetessigsäure-(3,4-dimethylanilid) vom Schmelzpunkt 74 bis 75° C, hergestellt aus 1,2-Dimethyl-4-aminobenzol und Diketen, werden entsprechend der im Beispiel 1 angegebenen Vorschrift in 410 g Eisessig mit 75 g Natriumnitrit nitrosiert. Es werden 212 g α -Isonitrosoacetessigsäure-(3,4-dimethylanilid) vom Schmelzpunkt 95 bis 96° C erhalten.

Diese 212 g α -Isonitrosoacetessigsäure-(3,4-dimethylanilid) werden entsprechend der im Beispiel 1 angegebenen Vorschrift hydriert. Der nach Einengen der filtrierten Lösung erhaltene Rückstand wird mit verdünnter Salzsäure behandelt, vom Unlöslichen abfiltriert und aus dem klaren Filtrat durch Versetzen mit verdünnter Natronlauge das α -Amino- β -oxybuttersäure-(3,4-dimethylanilid) als bald erstarrendes Öl erhalten. Nach Umkristallisieren aus einer Mischung von Essigester und Petroläther schmilzt die Verbindung bei 98 bis 99° C. Ausbeute 100 g.

Beispiel 3

176 g Acetessigsäure-(3-methyl-4-chloranilid) vom Schmelzpunkt 108 bis 109° C, hergestellt aus 3-Methyl-4-chloranilin und Diketen, werden in 875 ccm Eisessig mit 58,5 g Natriumnitrit entsprechend der im Beispiel 1 angegebenen Vorschrift nitrosiert. Es werden 150 g α -Isonitrosoacetessigsäure-(3-methyl-4-chloranilid) vom Schmelzpunkt 142 bis 143° C erhalten.

Diese 150 g α -Isonitrosoacetessigsäure-(3-methyl-4-chloranilid) werden entsprechend der im Beispiel 1 angegebenen Vorschrift hydriert und gemäß Beispiel 2 aufgearbeitet. Nach Reinigung der kristallinen Base aus einer Mischung von Essigester und Petroläther, anschließend aus Toluol sowie aus Butylacetat, wird α -Amino- β -oxybuttersäure-(4-chlor-3-methylanilid) vom Schmelzpunkt 106 bis 107° C erhalten. Ausbeute 115 g.

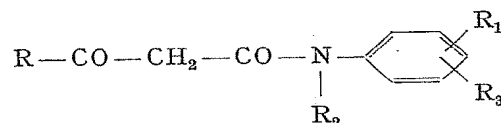
Beispiel 4

445 g Acetessigsäure-(3-chlor-4-methylanilid) vom Schmelzpunkt 109° C, hergestellt aus 3-Chlor-4-methylanilin und Diketen, werden entsprechend der im Beispiel 1 angegebenen Vorschrift in 2 l Eisessig mit 150 g Natriumnitrit nitrosiert. Es werden 350 g α -Isonitrosoacetessigsäure-(3-chlor-4-methylanilid) vom Schmelzpunkt 140 bis 141° C erhalten.

182 g dieser Isonitrosoverbindung werden entsprechend der im Beispiel 1 angegebenen Vorschrift hydriert. Nach Einengen der filtrierten Lösung wird ein weißes kristallines Produkt erhalten, das nach Umkristallisieren aus einer Mischung von Toluol und Petroläther den Schmelzpunkt 106 bis 107° C hat: α -Amino- β -oxybuttersäure-(3-chlor-4-methylanilid). Ausbeute 96 g.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Weitere Ausgestaltung des Verfahrens zur Herstellung von α -Amino- β -oxy-carbonsäureaniliden gemäß Patent 963 776 und seinem Zusatzpatent 1 021 860, dadurch gekennzeichnet, daß man in α -Stellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R eine Alkylgruppe, R₁ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxyl-, Acyloxy- oder Alkylgruppe, R₂ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe und R₃ Halogen, eine Hydroxyl-, Acyloxy- oder Alkylgruppe bedeutet, wobei die aliphatischen Reste höchstens 4 Kohlenstoffatome enthalten, eine Isonitrosogruppe mit Hilfe von salpetriger Säure oder eine Arylazogruppe in üblicher Weise einführt und in den erhaltenen α -Isonitroso- bzw. α -Arylazo- β -keto-carbonsäureaniliden die Isonitroso- bzw. Arylazogruppe und die Ketogruppe reduziert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in den α -Isonitroso- bzw. α -Arylazoverbindungen zunächst die Isonitroso- bzw. Arylazogruppe mittels naszierendem Wasserstoff reduziert, die erhaltenen α -Aminoverbindungen mit acylierenden Mitteln umsetzt, die Ketogruppe katalytisch zur sekundären Alkoholgruppe reduziert und vorhandene Acylgruppen in üblicher Weise wieder abspaltet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung der als Zwischenprodukte entstandenen α -Isonitroso- bzw. α -Arylazo- β -keto-carbonsäureanilide entweder diskontinuierlich

durch Einspritzen zu einer Suspension des Katalysators bei erhöhtem Wasserstoffdruck und gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur hydriert oder daß man eine Lösung der α -Isonitroso- bzw. α -Arylazo- β -ketocarbonsäureanilide durch eine kontinuierlich ar-

beitende Hydrierungsapparatur bei erhöhtem Wasserstoffdruck und gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur hindurchpumpt, wobei der Katalysator in der Lösung suspendiert oder in stückiger Form bereits in der Apparatur enthalten ist.